

134
Translation

PATENT COOPERATION TREATY

1643
PCT1653
RECEIVED**INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT**

AUG 23 2000

(PCT Article 36 and Rule 70)

TECH CENTER 1600/2900

09/530702

500

| | | |
|--|---|---|
| Applicant's or agent's file reference 09276 | FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416) | |
| International application No. PCT/JP98/04939 | International filing date (day/month/year) 30 October 1998 (30.10.98) | Priority date (day/month/year) 05 November 1997 (05.11.97) |
| International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC A61K 38/00-38/58, C07K 14/47, 14/745, 14/81, 1/14-1/36 | | |
| Applicant YOSHITOMI PHARMACEUTICAL INDUSTRIES, LTD. | | |

1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.

2. This REPORT consists of a total of 3 sheets, including this cover sheet.

☒ This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).

These annexes consist of a total of 1 sheets.

3. This report contains indications relating to the following items:

- I ☒ Basis of the report
- II ☐ Priority
- III ☐ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- IV ☐ Lack of unity of invention
- V ☒ Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- VI ☐ Certain documents cited
- VII ☐ Certain defects in the international application
- VIII ☐ Certain observations on the international application

| | |
|--|--|
| Date of submission of the demand 27 May 1999 (27.05.99) | Date of completion of this report 14 December 1999 (14.12.1999) |
| Name and mailing address of the IPEA/JP | Authorized officer |
| Facsimile No. | Telephone No. |

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/JP98/04939

I. Basis of the report

1. With regard to the **elements** of the international application:*

- ☐ the international application as originally filed
- ☒ the description:
 pages _____ 1-21 _____, as originally filed
 pages _____, filed with the demand
 pages _____, filed with the letter of _____
- ☒ the claims:
 pages _____ 7,9-11 _____, as originally filed
 pages _____, as amended (together with any statement under Article 19
 pages _____, filed with the demand
 pages _____ 1,2,4-6,8 _____, filed with the letter of _____ 22 October 1999 (22.10.1999)
- ☒ the drawings:
 pages _____ 1-3 _____, as originally filed
 pages _____, filed with the demand
 pages _____, filed with the letter of _____
- ☒ the sequence listing part of the description:
 pages _____ 1/2-2/2 _____, as originally filed
 pages _____, filed with the demand
 pages _____, filed with the letter of _____

2. With regard to the **language**, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed, unless otherwise indicated under this item.

These elements were available or furnished to this Authority in the following language _____ which is:

- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of international search (under Rule 23.1(b)).
- ☐ the language of publication of the international application (under Rule 48.3(b)).
- ☐ the language of the translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rule 55.2 and/or 55.3).

3. With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, the international preliminary examination was carried out on the basis of the sequence listing:

- ☒ contained in the international application in written form.
- ☐ filed together with the international application in computer readable form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in written form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.
- ☐ The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.
- ☒ The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.

4. ☐ The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages _____
- ☒ the claims, Nos. _____ 3 _____
- ☐ the drawings, sheets/fig _____

5. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).**

* Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report since they do not contain amendments (Rule 70.16 and 70.17).

** Any replacement sheet containing such amendments must be referred to under item 1 and annexed to this report.

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.
PCT/JP 98/04939

V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

| | | | |
|-------------------------------|--------|------------|-----|
| Novelty (N) | Claims | 1, 2, 4-11 | YES |
| | Claims | | NO |
| Inventive step (IS) | Claims | 1, 2, 4-11 | YES |
| | Claims | | NO |
| Industrial applicability (IA) | Claims | 1, 2, 4-11 | YES |
| | Claims | | NO |

2. Citations and explanations

Document 1: JP, 9-286797, A (The Green Cross Corp.),
November 4, 1997 (04.11.97)

Document 2: Toulon, P. et al., "Purification of Heparin
Cofactor II from Human Plasma", J.
Chromatogr., 1991, Vol. 539, No. 2, pp. 493-
500

Document 3: Petzelbauer, E. et al., "Modulation of Heparin
Cofactor II Activity by Glycosaminoglycans and
Adhesive Glycoproteins", Thromb. Res., 1992,
Vol. 66, pp. 559-567

Document 4: Yamagishi, R., et al., "Purification and
Biological Property of Heparin Cofactor II:
Activation of Heparin Cofactor II and
Antithrombin III by Dextran Sulfate and
Various Glycosaminolycans", Thromb. Res.,
1984, Vol. 36, pp. 633-642

Explanation:

Document 1 (Claim 4; paragraph 0031 to 0034;
(Embodiment 2)), Document 2 (Abstract; *Purification of
HCII*; and Table I), Document 3 (Abstract; Materials and
Methods; and Fig. 1) and Document 4 (Materials and Methods
(*Purification of HCII*)) cited in the international search
report disclose methods for purification of heparin

cofactor II (hereinafter referred to as "HCII") using methods such as the division processing of polyethylene glycol (hereinafter referred to as "PEG") or salting-out by means of ammonium sulfate.

However, HCII is obtained in the above-mentioned PEG division processing and the salting-out processing as a sediment. As the applicant emphasises in the specification of this application, since HCII has a higher solubility than a low-molecular factor in a PEG or ammonium sulphate water solution, when HCII is obtained as a sediment, the low-molecular factor naturally contaminates said HCII sediment. None of the cited documents disclose the technical concept of separating the low-molecular factor and the drug containing HCII obtained using the methods disclosed in the cited documents cannot be acknowledged to not materially contain a low-molecular factor.

Therefore, the invention disclosed in Claims 1, 2, 4 to 11 is novel and involves an inventive step.

Moreover, the invention disclosed in Claims 1, 2, 4 to 11 is industrially applicable.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP98/04939

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁶ A61K38/00-38/58, C07K14/47, C07K14/745, C07K14/81,
C07K1/14-1/36

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁶ A61K38/00-38/58, C07K14/47, C07K14/745, C07K14/81,
C07K1/14-1/36

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
CAPLUS (STN), REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|-----------|--|-----------------------|
| X Y | JP, 9-286797, A (The Green Cross Corp.), 4 November, 1997 (04. 11. 97), Refer to Par. Nos. [0016] to [0021], [0031] to [0034] (Family: none) | 1-10 11 |
| X Y | TOULON, P. et al., "Purification of heparin cofactor II from human plasma" J. Chromatogr., 1991, Vol. 539, No. 2, p.493-500, refer to ABSTRACT, Purification of HCII, TABLE I | 1-4, 6-9 5, 10, 11 |
| X Y | PETZELBAUER, E. et al., "MODULATION OF HEPARIN COFACTOR II ACTIVITY BY GLYCOSAMINOGLYCANS AND ADHESIVE GLYCOPROTEINS" Thromb. Res., 1992, Vol. 66, p.559-567, refer to ABSTRACT, MATERIALS AND METHODS, Fig. 1 | 1-4, 6, 7 8-11 |

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not
considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is
cited to establish the publication date of another citation or other
special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other
means

"P" document published prior to the international filing date but later than
the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority
date and not in conflict with the application but cited to understand
the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be
considered novel or cannot be considered to involve an inventive step
when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be
considered to involve an inventive step when the document is
combined with one or more other such documents, such combination
being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
17 February, 1999 (17. 02. 99)

Date of mailing of the international search report
2 March, 1999 (02. 03. 99)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP98/04939

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|-----------|--|-----------------------|
| X Y | YAMAGISHI, R., et al., "PURIFICATION AND BIOLOGICAL PROPERTY OF HEPARIN COFACTOR II: ACTIVATION OF HEPARIN COFACTOR II AND ANTITHROMBIN III BY DEXTRAN SULFATE AND VARIOUS GLYCOSAMINOLYCANS" Thromb. Res., 1984, Vol. 36, p.633-642, MATERIALS AND METHODS (<u>Purification OF HCII</u>), refer to TABLE 1 | 1-4, 6, 7 8-11 |
| Y | JP, 2-167232, A (Asahi Chemical Industry Co., Ltd.), 27 June, 1990 (27. 06. 90), Refer to Claims (Family: none) | 11 |
| A | JP, 3-128398, A (The Green Cross Corp.), 31 May, 1991 (31. 05. 91), Refer to the full text & EP, 408029, A1 & US, 5138034, A | 1-4, 6, 7 |
| A | EP, 416983, A1 (CENTRE REGIONAL DE TRANSFUSION SANGUINE DE LILLE), 13 March, 1991 (13. 03. 91), Refer to the full text & JP, 4-124199, A & US, 5679776, A | 1-4, 6, 7 |
| A | US, 5219995, A (ALPHA THERAPEUTIC CORPORATION), 15 June, 1993 (15. 06. 93), Refer to the full text & WO, 94/01466, A1 & EP, 607392, A1 & JP, 6-511018, A | 1-4, 6, 7 |
| A | EP, 496725, A2 (IMMUNO AKTIENGESELLSCHAFT), 29 July, 1992 (29. 07. 92), Refer to the full text & US, 5281661, A & US, 5409990, A & JP, 4-295432, A | 1-4, 6, 7 |

PATENT COOPERATION TREATY

From the Japanese Patent Office

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

PCT

To:

Hajime Takashima

Yuki Bldg., 3-9, Hiranomachi 3-chome
Chuo-ku, Osaka 541-0046 Japan

WRITTEN OPINION

(PCT Rule 66)

| | |
|---|--|
| Date of mailing (day/month/year) 24.08.99 | |
| Applicant's or agent's file reference 09276 | REPLY DUE within 2 months from the above date of mailing |
| International application No. PCT/JP98/04939 | International filing date (day/month/year) 30.10.98 |
| Priority date (day/month/year) 05.11.97 | |
| International Patent Classification (IPC) Int. Cl ⁶ A61K38/00-38/58, C07K14/47, C07K14/745, C07K14/81, C07K1/14-1/36 | |
| Applicant Yoshitomi Pharmaceutical Industries, Ltd. | |
| <p>1. This written opinion is the <u>first</u> (first, etc.) drawn up by this International Preliminary Examining Authority.</p> <p>2. This report contains indications and corresponding pages relating to the following items:</p> <ul style="list-style-type: none"> I <input checked="" type="checkbox"/> Basis of the opinion II <input type="checkbox"/> Priority III <input type="checkbox"/> Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability IV <input type="checkbox"/> Lack of unity of invention V <input checked="" type="checkbox"/> Reasoned statement under Rule 66.2(a)(ii) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement VI <input type="checkbox"/> Certain documents cited VII <input type="checkbox"/> Certain defects in the international application VIII <input type="checkbox"/> Certain observations on the international application <p>3. The applicant is hereby invited to reply to this opinion.</p> <p>When? See the time limit indicated above. The applicant may, before the expiration of that time limit, request this Authority to grant an extension, see Rule 66.2(d).</p> <p>How? By submitting a written reply, accompanied, where appropriate, by amendments, according to Rule 66.3. For the form and the language of the amendments, see Rules 66.8 and 66.9.</p> <p>Also For an additional opportunity to submit amendments, see Rule 66.4. For the examiner's obligation to consider amendments and/or argument, see Rule 66.4bis. For an informal communication with the examiner, see Rule 66.6.</p> <p>If no reply is filed, the international preliminary examination report will be established on the basis of this opinion.</p> <p>4. The final date by which the international preliminary examination report must be established according to Rule 69.2 is: <u>05.03.00</u></p> | |

| | | | |
|---|--|--|--|
| Name and mailing address Japanese Patent Office (IPEA/JP) 4-3, Kasumigaseki 3-chome Chiyoda-ku, Tokyo 100-8915 Japan | <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 60%; padding: 5px;"> Authorized officer Examiner <div style="text-align: right;">Ikuji Ohya</div> Telephone No. 03-3581-1101 extension 3452 </td> <td style="width: 40%; padding: 5px; text-align: center;"> <div style="border: 1px solid black; display: inline-block; padding: 2px 5px;">4C</div> <div style="border: 1px solid black; display: inline-block; padding: 2px 5px; margin-left: 10px;">9639</div> </td> </tr> </table> | Authorized officer Examiner <div style="text-align: right;">Ikuji Ohya</div> Telephone No. 03-3581-1101 extension 3452 | <div style="border: 1px solid black; display: inline-block; padding: 2px 5px;">4C</div> <div style="border: 1px solid black; display: inline-block; padding: 2px 5px; margin-left: 10px;">9639</div> |
| Authorized officer Examiner <div style="text-align: right;">Ikuji Ohya</div> Telephone No. 03-3581-1101 extension 3452 | <div style="border: 1px solid black; display: inline-block; padding: 2px 5px;">4C</div> <div style="border: 1px solid black; display: inline-block; padding: 2px 5px; margin-left: 10px;">9639</div> | | |

WRITTEN OPINION

Intern. application No. PCT/JP98/04939

I. Basis of the opinion

1. This opinion has been drawn up on the basis of (Substitute sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this opinion as "originally filed".):

☒ the international application as originally filed.

☐ the description, pages _____, as originally filed,
pages _____, filed with the demand,
pages _____, filed with the letter of _____,

☐ the claims, Nos. _____, as originally filed,
Nos. _____, as amended under Article 19,
Nos. _____, filed with the demand,
Nos. _____, filed with the letter of _____,

☐ the drawings, sheets/fig _____, as originally filed,
sheets/fig _____, filed with the demand,
sheets/fig _____, filed with the letter of _____,

2. The amendments have resulted in the cancellation of:

☐ the description, pages _____,
☐ the claims, Nos. _____,
☐ the drawings, sheets/fig _____.

3. This international application contains nucleotide or amino acid sequences, and this opinion was formed based on the following Sequence Listing.

- ☐ The Sequence Listing in writing included in this international application.
☐ The Sequence Listing in flexible disc submitted together with this international application.
☐ The Sequence Listing in writing submitted to this International Preliminary Examination (or Search) Authority after filing.
☒ The Sequence Listing in flexible disc submitted to this International Preliminary Examination (or Search) Authority after filing.
☐ A statement was submitted that the Sequence Listing in writing submitted after filing does not include an item beyond the range of disclosure of the international application at the time of filing.
☒ A statement was submitted that the sequences depicted in the Sequence Listing in writing and the sequences recorded in the Sequence Listing in flexible disc are the same.

4. The following documents were deleted by amendment.

☐ specification page _____
☐ claims claim _____
☐ drawings page/Fig. of Fig. _____

5. ☐ This opinion has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed (Rule 70.2(c)):

V. Reasoned statement under Rule 66.2(a)(ii) with regard to novelty, inventive step and industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. STATEMENT

| | |
|-------------------------------|-----------------------------|
| Novelty (N) | Claims Yes <u>5, 10, 11</u> |
| | Claims No <u>1-4, 6-9</u> |
| Inventive Step (IS) | Claims Yes _____ |
| | Claims No <u>1-11</u> |
| Industrial Applicability (IA) | Claims Yes <u>1-11</u> |
| | Claims No _____ |

2. CITATIONS AND EXPLANATIONS

Reference 1:JP 9-286797 A (The Green Cross Corporation)(04.11.97)

Reference 2:TOULON, P. et al., 'Purification of heparin cofactor II from human plasma' J. Chromatogr., 1991, Vol. 539, No. 2, p. 493-500

Reference 3:PETZELBAUER, E. et al., 'MODULATION OF HEPARIN COFACTOR II ACTIVITY BY GLYCOSAMINOGLYCANS AND ADHESIVE GLYCOPROTEINS' Thromb. Res., 1992, Vol. 66, p. 559-567

Reference 4:YAMAGISHI, R., et al., 'PURIFICATION AND BIOLOGICAL PROPERTY OF HEPARIN COFACTOR II: ACTIVATION OF HEPARIN COFACTOR II AND ANTITHROMBIN III BY DEXTRAN SULFATE AND VARIOUS GLYCOSAMINOGLYCANS' Thromb. Res., 1984, Vol. 36, p. 633-642

Reference 5:JP 2-167232 A (Asahi Chemical Industry Co., Ltd.)
(27.06.90)

EXPLANATIONS

Reference 1 at claim 4 and paragraphs 0031 - 0034 (Example 2) discloses that a highly pure heparin cofactor II (hereinafter HCII) having a purity of 99% can be obtained by successive immobilized heparin treatment, polyethylene glycol fractionation, ion exchange chromatography and gel filtration chromatography when purifying HCII, and paragraph 0035 discloses that the highly pure HCII can be used as a pharmaceutical product.

In ABSTRACT, "Purification of HCII" and TABLE I of Reference 2, a purification method of HCII is disclosed, which uses salting out instead of polyethylene glycol fractionation, from among the treatments recited in Reference 1.

Supplementary column

Continued from column V

Therefore, the invention defined in claims 1-4 and 6-9 does not have novelty.

In paragraph 0021 of Reference 1, it is disclosed that HCII is subjected to treatments such as heating, sterilization, removal by filtration and the like where necessary. Removal of viruses for the production of a protein preparation is a routine method and a heat treatment is well known for this purpose. In addition, filtration using a hollow fiber is known from the claims of Reference 5. Therefore, it is obvious to those of ordinary skill in the art to further apply these treatments to HCII. The effect achieved thereby is not considered to be exceptional.

Therefore, the invention defined in claims 1-11 does not have an inventive step.

In ABSTRACT, "MATERIALS AND METHODS" and Fig. 1 of Reference 3, it is disclosed that HCII is purified by fractionation with polyethylene glycol and subsequent immobilized heparin treatment. In MATERIALS AND METHODS (Purification of HCII) of Reference 4, it is disclosed that HCII is purified by salting out.

Therefore, claims 1-4, 6 and 7 do not have novelty.

Claim 4 and paragraphs 0031 - 0034 (Example 2) of Reference 1, and ABSTRACT, "Purification of HCII" and TABLE I of Reference 2 disclose that HCII is purified by a suitable combination of polyethylene glycol fractionation or salting out with ion exchange chromatography and gel filtration chromatography.

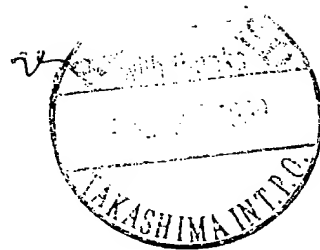
As pointed out in the above, removal of viruses for the production of a protein preparation is a routine method and a heat treatment is well known for this purpose. In addition, filtration using a hollow fiber is known from the claims of Reference 5. Therefore, it is obvious to those of ordinary skill in the art to further apply these treatments to HCII. The effect achieved thereby is not considered to be exceptional.

Therefore, the invention defined in claims 1-11 does not have an inventive step.

The invention defined in claims 1-11 has industrial applicability.

特許協力条約

発信人 日本国特許庁（国際予備審査機関）



出願人代理人

高島 一

殿

あて名

〒 541-0046

大阪府大阪市中央区平野町三丁目3番9号
(湯木ビル)

PCT見解書

(法第13条)
[PCT規則66]

発送日
(日.月.年)

24.08.99

出願人又は代理人
の書類記号

09276

応答期間

上記発送日から 2 月以内

国際出願番号

PCT/J P 98/04939

国際出願日

(日.月.年)

30.10.98

優先日

(日.月.年)

05.11.97

国際特許分類 (IPC)

Int. Cl. A61K38/00-38/58, C07K14/47,
C07K14/745, C07K14/81, C07K1/14-1/36

出願人 (氏名又は名称)

吉富製薬株式会社

1. これは、この国際予備審査機関が作成した 1 回目の見解書である。

2. この見解書は、次の内容を含む。

I ☒ 見解の基礎

II ☐ 優先権

III ☐ 新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての見解の不作成

IV ☐ 発明の単一性の欠如

V ☒ 法第13条 (PCT規則66.2(a)(ii)) に規定する新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての見解、それを裏付けるための文献及び説明

VI ☐ ある種の引用文献

VII ☐ 国際出願の不備

VIII ☐ 国際出願に対する意見

3. 出願人は、この見解書に回答することが求められる。

いつ?

上記応答期間を参照すること。この応答期間に間に合わないときは、出願人は、法第13条 (PCT規則66.2(d)) に規定するとおり、その期間の経過前に国際予備審査機関に期間延長を請求することができる。ただし、期間延長が認められるのは合理的な理由があり、かつスケジュールに余裕がある場合に限り得ることになる。

どのように?

法第13条 (PCT規則66.3) の規定に従い、答弁書及び必要な場合には、補正書を提出する。補正書の様式及び言語については、法施行規則第62条 (PCT規則66.8及び66.9) を参照すること。

なお

補正書を提出する追加の機会については、法施行規則第61条の2 (PCT規則66.4) を参照すること。補正書及び/又は答弁書の審査官による考慮については、PCT規則66.4の2を参照すること。審査官との非公式の連絡については、PCT規則66.6を参照すること。

回答がないときは、国際予備審査報告は、この見解書に基づき作成される。

4. 国際予備審査報告作成の最終期限は、PCT規則69.2の規定により 05.03.00 である。

名称及びあて先

日本国特許庁 (IPEA/J P)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

大宅 郁治

4 C

9639

電話番号 03-3581-1101 内線 3452

I. 見解の基礎

1. この見解書は下記の出願書類に基づいて作成された。(法第6条(PCT14条)の規定に基づく命令に応答するために提出された差替え用紙は、この見解書において「出願時」とする。)

☒ 出願時の国際出願書類

☐ 明細書 第 _____ ページ、
 明細書 第 _____ ページ、
 明細書 第 _____ ページ、
 出願時に提出されたもの
 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの
 _____ 付の書簡と共に提出されたもの

☐ 請求の範囲 第 _____ 項、
 請求の範囲 第 _____ 項、
 請求の範囲 第 _____ 項、
 請求の範囲 第 _____ 項、
 出願時に提出されたもの
 PCT19条の規定に基づき補正されたもの
 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの
 _____ 付の書簡と共に提出されたもの

☐ 図面 第 _____ ページ/図、
 図面 第 _____ ページ/図、
 図面 第 _____ ページ/図、
 出願時に提出されたもの
 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの
 _____ 付の書簡と共に提出されたもの

☐ 明細書の配列表の部分 第 _____ ページ、
 明細書の配列表の部分 第 _____ ページ、
 明細書の配列表の部分 第 _____ ページ、
 出願時に提出されたもの
 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの
 _____ 付の書簡と共に提出されたもの

2. 上記の出願書類の言語は、下記に示す場合を除くほか、この国際出願の言語である。

上記の書類は、下記の言語である _____ 語である。

- ☐ 国際調査のために提出されたPCT規則23.1(b)にいう翻訳文の言語
☐ PCT規則48.3(b)にいう国際公開の言語
☐ 国際予備審査のために提出されたPCT規則55.2または55.3にいう翻訳文の言語

3. この国際出願は、ヌクレオチド又はアミノ酸配列を含んでおり、次の配列表に基づき見解書を作成した。

- ☐ この国際出願に含まれる書面による配列表
☐ この国際出願と共に提出されたフレキシブルディスクによる配列表
☐ 出願後に、この国際予備審査(または調査)機関に提出された書面による配列表
☒ 出願後に、この国際予備審査(または調査)機関に提出されたフレキシブルディスクによる配列表
☐ 出願後に提出した書面による配列表が出願時における国際出願の開示の範囲を超える事項を含まない旨の陳述書の提出があった
☒ 書面による配列表に記載した配列とフレキシブルディスクによる配列表に記録した配列が同一である旨の陳述書の提出があった。

4. 補正により、下記の書類が削除された。

☐ 明細書 第 _____ ページ
☐ 請求の範囲 第 _____ 項
☐ 図面 図面の第 _____ ページ/図

5. ☐ この見解書は、補充欄に示したように、補正が出願時における開示の範囲を越えてされたものと認められるので、その補正がされなかったものとして作成した。(PCT規則70.2(c))

V. 新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての法第13条 (PCT規則66.2(a)(ii)に定める見解、それを裏付ける文献及び説明

1. 見解

新規性 (N)

請求の範囲

5, 10, 11

有

請求の範囲

1-4, 6-9

無

進歩性 (IS)

請求の範囲

有

請求の範囲

1-11

無

産業上の利用可能性 (IA)

請求の範囲

1-11

有

請求の範囲

無

2. 文献及び説明

文献1: JP, 9-286797, A (株式会社ミドリ十字),
4. 11月. 1997 (04. 11. 97)

文献2: TOULON, P. et al., 'Purification of heparin cofactor II from human plasma' J. Chromatogr., 1991, Vol. 539, No. 2, p. 493-500

文献3: PETZELBAUER, E. et al., 'MODULATION OF HEPARIN COFACTOR II ACTIVITY BY GLYCOSAMINOGLYCANS AND ADHESIVE GLYCOPROTEINS' Thromb. Res., 1992, Vol. 66, p. 559-567

文献4: YAMAGISHI, R., et al., 'PURIFICATION AND BIOLOGICAL PROPERTY OF HEPARIN COFACTOR II: ACTIVATION OF HEPARIN COFACTOR II AND ANTITHROMBIN III BY DEXTRAN SULFATE AND VARIOUS GLYCOSAMINOGLYCANS' Thromb. Res., 1984, Vol. 36, p. 633-642

文献5: JP, 2-167232, A (旭化成工業株式会社),
27. 6月. 1990 (27. 06. 90)

説明:

文献1の請求の範囲4、段落0031~0034 (実施例2) には、ヘパリンコファクターII (以下、HCII) を精製するにあたり、順次、固相化ヘパリン処理、ポリエチレングリコール分画処理、イオン交換クロマトグラフィー処理、及びゲル濾過クロマトグラフィー処理することにより純度99%のHCIIが得られ、さらに段落0035には、これを医薬品として用いることが記載されている。

文献2のABSTRACT, *Purification of HCII*, 及びTABLE Iには、文献1の処理のうち、ポリエチレングリコール分画処理の代わりに、塩析処理を用いたHCIIの精製方法が記載されている。

したがって、請求の範囲1-4, 6-9に係る発明は新規性を有さない。

さらに、文献1の段落0021には、必要に応じてHCIIを加熱、滅菌、除菌濾過処理等の処理に付すことが記載されており、またタンパク質製剤の製剤化に際してウイルスを除去することは通常行われることであり、その方法として、加熱処理は周知であり、また多孔性中空糸による濾過処理も文献5の請求の範囲の記載から公知である。したがって、これらの処理をHCIIにさらに施すことは、当業者に自明のことである。そして、そのことによる効果は格別であるとは認められない。

補充欄 (いずれかの欄の大きさが足りない場合に使用すること)

第 V 欄の続き

よって、請求の範囲 1-11 に係る発明は進歩性を有さない。

文献 3 の ABSTRACT, MATERIALS AND METHODS 及び Fig. 1 には、ポリエチレングリコールによる分画処理及びそれに続く固相化へパリン処理により、HCII を精製することが記載されている。文献 4 の MATERIALS AND METHODS (Purification of HCII) には、塩析処理により、HCII を精製することが記載されている。

したがって、請求の範囲 1-4, 6, 7 は新規性を有さない。

文献 1 の請求の範囲 4、段落 0031~0034 (実施例 2)、並びに文献 2 の ABSTRACT, *Purification of HCII*, 及び TABLE I には、HCII の精製にあたり、ポリエチレングリコール分画処理、あるいは塩析処理をイオン交換クロマトグラフィー処理、及びゲル濾過クロマトグラフィー処理と好適に組み合わせて用いられることが記載されている。

さらに、上で指摘したとおり、タンパク質製剤の製剤化に際してウイルスを除去することは通常行われることであり、その方法として、加熱処理は周知であり、また多孔性中空系による濾過処理も文献 5 の請求の範囲の記載からも公知である。したがって、これらの処理を HCII にさらに施すことは、当業者に自明のことである。そして、これらのことによる効果は格別であるとは認められない。

よって、請求の範囲 1-11 は進歩性を有さない。

請求の範囲 1-11 に係る発明は産業上の利用可能性を有する。

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

NOTIFICATION OF ELECTION

(PCT Rule 61.2)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

United States Patent and Trademark
Office
(Box PCT)
Crystal Plaza 2
Washington, DC 20231
ÉTATS-UNIS D'AMÉRIQUE

in its capacity as elected Office

Date of mailing (day/month/year)

12 July 1999 (12.07.99)

International application No.

PCT/JP98/04939

Applicant's or agent's file reference

09276

International filing date (day/month/year)

30 October 1998 (30.10.98)

Priority date (day/month/year)

05 November 1997 (05.11.97)

Applicant

GOTO, Takashi et al

1. The designated Office is hereby notified of its election made:



in the demand filed with the International Preliminary Examining Authority on:

27 May 1999 (27.05.99)



in a notice effecting later election filed with the International Bureau on:

2. The election ☒ was

was not

made before the expiration of 19 months from the priority date or, where Rule 32 applies, within the time limit under Rule 32.2(b).

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Facsimile No.: (41-22) 740.14.35

Authorized officer

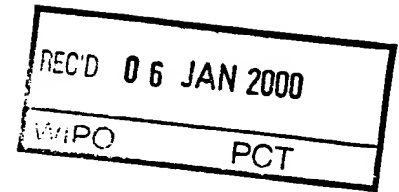
Sean Taylor

Telephone No.: (41-22) 338.83.38

PCT

国際予備審査報告

(法第12条、法施行規則第56条)
〔PCT36条及びPCT規則70〕



| | | |
|---|---|-------------------------|
| 出願人又は代理人 の書類記号 09276 | 今後の手続きについては、国際予備審査報告の送付通知（様式PCT/ IPEA/416）を参照すること。 | |
| 国際出願番号 PCT/J P 98/04939 | 国際出願日 (日.月.年) 30.10.98 | 優先日 (日.月.年) 05.11.97 |
| 国際特許分類 (IPC) Int. Cl ⁶ A61K38/00-38/58, C07K14/47, C07K14/745, C07K14/81, C07K1/14-1/36 | | |
| 出願人 (氏名又は名称) 吉富製薬株式会社 | | |

| |
|--|
| 1. 国際予備審査機関が作成したこの国際予備審査報告を法施行規則第57条 (PCT36条) の規定に従い送付する。 |
| 2. この国際予備審査報告は、この表紙を含めて全部で 3 ページからなる。 <input checked="" type="checkbox"/> この国際予備審査報告には、附属書類、つまり補正されて、この報告の基礎とされた及び/又はこの国際予備審査機関に対してした訂正を含む明細書、請求の範囲及び/又は図面も添付されている。 (PCT規則70.16及びPCT実施細則第607号参照) この附属書類は、全部で 1 ページである。 |
| 3. この国際予備審査報告は、次の内容を含む。 I <input checked="" type="checkbox"/> 国際予備審査報告の基礎 II <input type="checkbox"/> 優先権 III <input type="checkbox"/> 新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての国際予備審査報告の不作成 IV <input type="checkbox"/> 発明の単一性の欠如 V <input checked="" type="checkbox"/> PCT35条(2)に規定する新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての見解、それを裏付けるための文献及び説明 VI <input type="checkbox"/> ある種の引用文献 VII <input type="checkbox"/> 国際出願の不備 VIII <input type="checkbox"/> 国際出願に対する意見 |

| | | |
|---|-------------------------------|----------|
| 国際予備審査の請求書を受理した日 27.05.99 | 国際予備審査報告を作成した日 14.12.99 | |
| 名称及びあて先 日本国特許庁 (IPEA/J P) 郵便番号100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号 | 特許庁審査官 (権限のある職員) 大宅 郁治 | 4 C 9639 |
| 電話番号 03-3581-1101 内線 3452 | | |

I. 国際予備審査報告の基礎

1. この国際予備審査報告は下記の出願書類に基づいて作成された。(法第6条(PCT14条)の規定に基づく命令に
応答するために提出された差し替え用紙は、この報告書において「出願時」とし、本報告書には添付しない。
PCT規則70.16, 70.17)

☐ 出願時の国際出願書類

☒ 明細書 第 1-21 ページ、 出願時に提出されたもの
明細書 第 . ページ、 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの
明細書 第 . ページ、 付の書簡と共に提出されたもの

☒ 請求の範囲 第 7, 9-11 項、 出願時に提出されたもの
請求の範囲 第 . 項、 PCT19条の規定に基づき補正されたもの
請求の範囲 第 . 項、 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの
請求の範囲 第 1, 2, 4-6, 8 項、 22, 10, 99 付の書簡と共に提出されたもの

☒ 図面 第 1-3 ~~ページ~~図、 出願時に提出されたもの
図面 第 . ページ/図、 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの
図面 第 . ページ/図、 付の書簡と共に提出されたもの

☒ 明細書の配列表の部分 第 1/2-2/2 ページ、 出願時に提出されたもの
明細書の配列表の部分 第 . ページ、 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの
明細書の配列表の部分 第 . ページ、 付の書簡と共に提出されたもの

2. 上記の出願書類の言語は、下記に示す場合を除くほか、この国際出願の言語である。

上記の書類は、下記の言語である _____ 語である。

- ☐ 国際調査のために提出されたPCT規則23.1(b)にいう翻訳文の言語
☐ PCT規則48.3(b)にいう国際公開の言語
☐ 国際予備審査のために提出されたPCT規則55.2または55.3にいう翻訳文の言語

3. この国際出願は、ヌクレオチド又はアミノ酸配列を含んでおり、次の配列表に基づき国際予備審査報告を行った。

- ☒ この国際出願に含まれる書面による配列表
☐ この国際出願と共に提出されたフレキシブルディスクによる配列表
☐ 出願後に、この国際予備審査(または調査)機関に提出された書面による配列表
☐ 出願後に、この国際予備審査(または調査)機関に提出されたフレキシブルディスクによる配列表
☐ 出願後に提出した書面による配列表が出願時における国際出願の開示の範囲を超える事項を含まない旨の陳述書の提出があった
☒ 書面による配列表に記載した配列とフレキシブルディスクによる配列表に記載した配列が同一である旨の陳述書の提出があった。

4. 補正により、下記の書類が削除された。

☐ 明細書 第 _____ ページ
☒ 請求の範囲 第 3 項
☐ 図面 図面の第 _____ ページ/図

5. ☐ この国際予備審査報告は、補充欄に示したように、補正が出願時における開示の範囲を越えてされたものと認められるので、その補正がされなかったものとして作成した。(PCT規則70.2(c) この補正を含む差し替え用紙は上記1.における判断の際に考慮しなければならない、本報告に添付する。)

V. 新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての法第12条(PCT35条(2))に定める見解、それを裏付ける文献及び説明

1. 見解

新規性(N)

請求の範囲 1, 2, 4-11 有
 請求の範囲 無

進歩性(IS)

請求の範囲 1, 2, 4-11 有
 請求の範囲 無

産業上の利用可能性(IA)

請求の範囲 1, 2, 4-11 有
 請求の範囲 無

2. 文献及び説明(PCT規則70.7)

文献1: JP, 9-286797, A (株式会社ミドリ十字),
 4. 11月. 1997 (04. 11. 97)

文献2: TOULON, P. et al., 'Purification of heparin cofactor II from human plasma' J. Chromatogr., 1991, Vol. 539, No. 2, p. 493-500

文献3: PETZELBAUER, E. et al., 'MODULATION OF HEPARIN COFACTOR II ACTIVITY BY GLYCOSAMINOGLYCANS AND ADHESIVE GLYCOPROTEINS' Thromb. Res., 1992, Vol. 66, p. 559-567

文献4: YAMAGISHI, R., et al., 'PURIFICATION AND BIOLOGICAL PROPERTY OF HEPARIN COFACTOR II: ACTIVATION OF HEPARIN COFACTOR II AND ANTITHROMBIN III BY DEXTRAN SULFATE AND VARIOUS GLYCOSAMINOGLYCANS' Thromb. Res., 1984, Vol. 36, p. 633-642

説明:

国際調査報告で引用された文献1 [請求の範囲4、段落0031~0034 (実施例2)]、文献2 [ABSTRACT, *Purification of HCII*, 及びTABLE I]、文献3 [ABSTRACT, MATERIALS AND METHODS 及び Fig. 1]、及び文献4 [MATERIALS AND METHODS (*Purification of HCII*)] は、ポリエチレングリコール (以下PEG) 分画処理、あるいは硫酸による塩析処理等の方法を用いた、ヘパリンコファクターII (以下、HCII) の精製方法が記載されている。

しかしながら、上記PEG分画処理あるいは塩析処理において、HCIIは沈殿として得られている。出願人の主張するとおり、本願明細書の記載によれば、HCIIはPEGあるいは硫酸水溶液中では、低分子化因子よりも溶解度が高いので、HCIIを沈殿として得た場合には、低分子化因子は依然として該HCII沈殿に夾雑していることになる。すなわち、引用文献には、低分子化因子を分離するという技術的思想が開示されておらず、また、引用文献に記載の方法で得たHCII含有製剤は、低分子化因子を実質的に含有しないものであるとは認められない。

したがって、請求の範囲1, 2, 4-11に係る発明は、新規性及び進歩性を有する。

また、請求の範囲1, 2, 4-11に係る発明は産業上の利用可能性を有する。

請 求 の 範 囲

1. (補正後) 低分子化因子を実質的に含有しないヘパリンコファクターII 含有製剤。
- 5 2. (補正後) 低分子化因子を実質的に含有せず、更に低分子化ヘパリンコファクターII を実質的に含有しないヘパリンコファクターII 含有製剤。
3. (削除)
4. (補正後) 低分子化因子を実質的に含有せず、更にヘパリンコファクターII の純度が98%以上であるヘパリンコファクターII 含有製剤。
- 10 5. (補正後) 感染力のあるウイルスを実質的に含有しない請求の範囲1、2および4のいずれかのヘパリンコファクターII 含有製剤。
6. (補正後) ヘパリンコファクターII および低分子化因子を含有する溶液からヘパリンコファクターII と低分子化因子を分離する工程を含む、低分子化因子を実質的に含有しないヘパリンコファクターII 含有製剤の製造方法。
- 15 7. 該工程が疎水性クロマトグラフィー、水溶性ポリマーによる分画、塩析および塩基性アミノ酸をリガンドとするアフィニティークロマトグラフィーからなる群より選択される1または2以上の処理である請求の範囲6の方法。
8. (補正後) さらに低分子化ヘパリンコファクターII を除去する工程を含む請求の範囲6または7の方法。
- 20 9. 該工程がゲル濾過クロマトグラフィー処理である請求の範囲8の方法。
10. さらに濾過処理、加熱処理および界面活性剤処理からなる群より選択される少なくとも1つのウイルス除去または不活化処理の工程を含む請求の範囲6～9のいずれかの方法。
11. 該工程が多孔性中空糸による濾過処理である請求の範囲10の方法。

E P



P C T

国際調査報告

(法 8 条、法施行規則第40、41条)
〔P C T 1 8 条、P C T 規則43、44〕

| | | |
|---------------------------------------|--|--------------------------------|
| 出願人又は代理人 の書類記号 0 9 2 7 6 | 今後の手続きについては、国際調査報告の送付通知様式(P C T / I S A / 2 2 0) 及び下記 5 を参照すること。 | |
| 国際出願番号 P C T / J P 9 8 / 0 4 9 3 9 | 国際出願日 (日.月.年) 3 0 . 1 0 . 9 8 | 優先日 (日.月.年) 0 5 . 1 1 . 9 7 |
| 出願人 (氏名又は名称) 吉 富 製 薬 株 式 会 社 | | |

国際調査機関が作成したこの国際調査報告を法施行規則第41条 (P C T 1 8 条) の規定に従い出願人に送付する。
この写しは国際事務局にも送付される。

この国際調査報告は、全部で 4 ページである。

☐ この調査報告に引用された先行技術文献の写しも添付されている。

1. 国際調査報告の基礎

a. 言語は、下記に示す場合を除くほか、この国際出願がされたものに基づき国際調査を行った。

☐ この国際調査機関に提出された国際出願の翻訳文に基づき国際調査を行った。

b. この国際出願は、ヌクレオチド又はアミノ酸配列を含んでおり、次の配列表に基づき国際調査を行った。

☒ この国際出願に含まれる書面による配列表

☐ この国際出願と共に提出されたフレキシブルディスクによる配列表

☐ 出願後に、この国際調査機関に提出された書面による配列表

☒ 出願後に、この国際調査機関に提出されたフレキシブルディスクによる配列表

☐ 出願後に提出した書面による配列表が出願時における国際出願の開示の範囲を超える事項を含まない旨の陳述書の提出があった。

☒ 書面による配列表に記載した配列とフレキシブルディスクによる配列表に記録した配列が同一である旨の陳述書の提出があった。

2. ☐ 請求の範囲の一部の調査ができない (第 I 欄参照)。

3. ☐ 発明の単一性が欠如している (第 II 欄参照)。

4. 発明の名称は ☒ 出願人が提出したものを承認する。

☐ 次に示すように国際調査機関が作成した。

5. 要約は ☐ 出願人が提出したものを承認する。

☒ 第 III 欄に示されているように、法施行規則第47条 (P C T 規則38.2(b)) の規定により国際調査機関が作成した。出願人は、この国際調査報告の発送の日から 1 カ月以内にこの国際調査機関に意見を提出することができる。

6. 要約書とともに公表される図は、

第 _____ 図とする。 ☐ 出願人が示したとおりである。

☒ なし

☐ 出願人は図を示さなかった。

☐ 本図は発明の特徴を一層よく表している。

第Ⅲ欄 要約 (第1ページの5の続き)

低分子化因子、低分子化ヘパリンコファクターⅡ (H C I I)、ポリマー化H C I Iおよび着色物質のうちの少なくとも1つの夾雑物質を実質的に含まないH C I I含有製剤、特に低分子化因子および低分子化H C I Iを実質的に含まないH C I I含有製剤である。さらに、感染力のあるウイルスを実質的に含まない上記いずれかの製剤である。また、上記製剤の製造方法として疎水性クロマトグラフィー、水溶性ポリマーによる分画、塩析および塩基性アミノ酸をリガンドとするアフィニティークロマトグラフィーから選択される工程、さらに好適には多孔性中空糸による濾過処理工程を含む方法が開示される。

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl.⁸ A61K38/00-38/58, C07K14/47, C07K14/745,
C07K14/81, C07K1/14-1/36

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl.⁸ A61K38/00-38/58, C07K14/47, C07K14/745,
C07K14/81, C07K1/14-1/36

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAPLUS (STN), REGISTRY (STN)

C. 関連すると認められる文献

| 引用文献の カテゴリー* | 引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示 | 関連する 請求の範囲の番号 |
|-----------------|--|-----------------------|
| X Y | J P, 9-286797, A (株式会社ミドリ十字), 4. 11月. 1997 (04. 11. 97), 段落0016~0021及び段落0031~0034参照, ファミリーなし | 1-10 11 |
| X Y | TOULON, P. et al., 'Purification of heparin cofactor II from human plasma' J. Chromatogr., 1991, Vol. 539, No. 2, p. 493-500, ABSTRACT; Purification of HCII, TABLE I 参照 | 1-4, 6-9 5, 10, 11 |

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

17. 02. 99

国際調査報告の発送日

02.03.99

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

森井 隆信

4 C

9 6 3 9

電話番号 03-3581-1101 内線 3452

C (続き) . 関連すると認められる文献

| 引用文献の カテゴリー* | 引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示 | 関連する 請求の範囲の番号 |
|-----------------|--|-------------------|
| X Y | PETZELBAUER, E. et al., 'MODULATION OF HEPARIN COFACTOR II ACTIVITY BY GLYCOSAMINOGLYCANS AND ADHESIVE GLYCOPROTEINS' Thromb. Res., 1992, Vol. 66, p. 559-567, ABSTRACT, MATERIALS AND METHODS, Fig. 1 参照 | 1-4, 6, 7 8-11 |
| X Y | YAMAGISHI, R., et al., 'PURIFICATION AND BIOLOGICAL PROPERTY OF HEPARIN COFACTOR II: ACTIVATION OF HEPARIN COFACTOR II AND ANTITHROMBIN III BY DEXTRAN SULFATE AND VARIOUS GLYCOSAMINOGLYCANS' Thromb. Res., 1984, Vol. 36, p. 633-642, MATERIALS AND METHODS (Purification of HCII), TABLE 1 参照 | 1-4, 6, 7 8-11 |
| Y | J P, 2-167232, A (旭化成工業株式会社), 27. 6月. 1990 (27. 06. 90), 特許請求の範囲参照, ファミリーなし | 11 |
| A | J P, 3-128398, A (株式会社ミドリ十字), 31. 5月. 1991 (31. 05. 91), 全文参照, & EP, 408029, A1 & US, 5138034, A | 1-4, 6, 7 |
| A | EP, 416983, A1 (CENTRE REGIONAL DE TRANSFUSION SANGUINE DE LILLE), 13. 3月. 1991 (13. 03. 91), 全文参照, & J P, 4-124199, A & US, 5679776, A | 1-4, 6, 7 |
| A | US, 5219995, A (ALPHA THERAPEUTIC CORPORATION), 15. 6月. 1993 (15. 06. 93), 全文参照, & WO, 94/01466, A1 & EP, 607392, A1 & J P, 6-511018, A | 1-4, 6, 7 |
| A | EP, 496725, A2 (IMMUNO AKTIENGESELLSCHAFT), 29. 7月. 1992 (29. 07. 92), 全文参照, & US, 5281661, A & US, 5409990, A & J P, 4-295432, A | 1-4, 6, 7 |

PATENT COOPERATION TREATY

PCT
NOTIFICATION OF TRANSMITTAL
OF COPIES OF TRANSLATION
OF THE INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT

(PCT Rule 72.2)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

TAKASHIMA, Hajime
 Yuki Building
 3-9, Hiranomachi 3-chome
 Chuo-ku, Osaka-shi
 Osaka 541-0046
 JAPON



| | |
|--|--|
| Date of mailing (day/month/year) 06 June 2000 (06.06.00) | IMPORTANT NOTIFICATION |
| Applicant's or agent's file reference 09276 | |
| International application No. PCT/JP98/04939 | International filing date (day/month/year) 30 October 1998 (30.10.98) |
| Applicant YOSHITOMI PHARMACEUTICAL INDUSTRIES, LTD. et al | |

1. Transmittal of the translation to the applicant.

The International Bureau transmits herewith a copy of the English translation made by the International Bureau of the international preliminary examination report established by the International Preliminary Examining Authority.

2. Transmittal of the copy of the translation to the elected Offices.

The International Bureau notifies the applicant that copies of that translation have been transmitted to the following elected Offices requiring such translation:

EP, AT, AU, BR, CA, CH, CN, CZ, DE, FI, NO, NZ, PL, RO, RU, SK, US

The following elected Offices, having waived the requirement for such a transmittal at this time, will receive copies of that translation from the International Bureau only upon their request:

AP, EA, AL, AM, AZ, BA, BB, BG, BY, CU, DK, EE, ES, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, PT, SD, SE, SG, SI, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, UZ, VN, YU, ZW, OA

3. Reminder regarding translation into (one of) the official language(s) of the elected Office(s).

The applicant is reminded that, where a translation of the international application must be furnished to an elected Office, that translation must contain a translation of any annexes to the international preliminary examination report.

It is the applicant's responsibility to prepare and furnish such translation directly to each elected Office concerned (Rule 74.1). See Volume II of the PCT Applicant's Guide for further details.

| | |
|---|--|
| The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland | Authorized officer Luis Hernandez |
| Facsimile No. (41-22) 740.14.35 | Telephone No. (41-22) 338.83.38 |

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

| | | |
|--|---|---|
| Applicant's or agent's file reference 09276 | FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416) | |
| International application No. PCT/JP98/04939 | International filing date (day/month/year) 30 October 1998 (30.10.98) | Priority date (day/month/year) 05 November 1997 (05.11.97) |
| International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC A61K 38/00-38/58, C07K 14/47, 14/745, 14/81, 1/14-1/36 | | |
| Applicant YOSHITOMI PHARMACEUTICAL INDUSTRIES, LTD. | | |

1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.
2. This REPORT consists of a total of 3 sheets, including this cover sheet.

☒ This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).

These annexes consist of a total of 1 sheets.

3. This report contains indications relating to the following items:

- I ☒ Basis of the report
- II ☐ Priority
- III ☐ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- IV ☐ Lack of unity of invention
- V ☒ Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- VI ☐ Certain documents cited
- VII ☐ Certain defects in the international application
- VIII ☐ Certain observations on the international application

| | |
|--|--|
| Date of submission of the demand 27 May 1999 (27.05.99) | Date of completion of this report 14 December 1999 (14.12.1999) |
| Name and mailing address of the IPEA/JP | Authorized officer |
| Facsimile No. | Telephone No. |

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/JP98/04939

I. Basis of the report

1. With regard to the **elements** of the international application:*

- ☐ the international application as originally filed
- ☒ the description:
 pages 1-21, as originally filed
 pages _____, filed with the demand
 pages _____, filed with the letter of _____
- ☒ the claims:
 pages 7,9-11, as originally filed
 pages _____, as amended (together with any statement under Article 19
 pages _____, filed with the demand
 pages 1,2,4-6,8, filed with the letter of 22 October 1999 (22.10.1999)
- ☒ the drawings:
 pages 1-3, as originally filed
 pages _____, filed with the demand
 pages _____, filed with the letter of _____
- ☒ the sequence listing part of the description:
 pages 1/2-2/2, as originally filed
 pages _____, filed with the demand
 pages _____, filed with the letter of _____

2. With regard to the **language**, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed, unless otherwise indicated under this item.

These elements were available or furnished to this Authority in the following language _____ which is:

- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of international search (under Rule 23.1(b)).
- ☐ the language of publication of the international application (under Rule 48.3(b)).
- ☐ the language of the translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rule 55.2 and/or 55.3).

3. With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, the international preliminary examination was carried out on the basis of the sequence listing:

- ☒ contained in the international application in written form.
- ☐ filed together with the international application in computer readable form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in written form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.
- ☐ The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.
- ☒ The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.

4. ☐ The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages _____
- ☒ the claims, Nos. 3
- ☐ the drawings, sheets/fig _____

5. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).**

* Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report since they do not contain amendments (Rule 70.16 and 70.17).

** Any replacement sheet containing such amendments must be referred to under item 1 and annexed to this report.

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.
PCT/JP 98/04939

V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

| | | | |
|-------------------------------|--------|------------|-----|
| Novelty (N) | Claims | 1, 2, 4-11 | YES |
| | Claims | | NO |
| Inventive step (IS) | Claims | 1, 2, 4-11 | YES |
| | Claims | | NO |
| Industrial applicability (IA) | Claims | 1, 2, 4-11 | YES |
| | Claims | | NO |

2. Citations and explanations

Document 1: JP, 9-286797, A (The Green Cross Corp.),
November 4, 1997 (04.11.97)

Document 2: Toulon, P. et al., "Purification of Heparin
Cofactor II from Human Plasma", J.
Chromatogr., 1991, Vol. 539, No. 2, pp. 493-
500

Document 3: Petzelbauer, E. et al., "Modulation of Heparin
Cofactor II Activity by Glycosaminoglycans and
Adhesive Glycoproteins", Throms. Res., 1992,
Vol. 66, pp. 559-567

Document 4: Yamagishi, R., et al., "Purification and
Biological Property of Heparin Cofactor II:
Activation of Heparin Cofactor II and
Antithrombin III by Dextran Sulfate and
Various Glycosaminolycans", Thromb. Res.,
1984, Vol. 36, pp. 633-642

Explanation:

Document 1 (Claim 4; paragraph 0031 to 0034;
(Embodiment 2)), Document 2 (Abstract; *Purification of
HCII*; and Table I), Document 3 (Abstract; Materials and
Methods; and Fig. 1) and Document 4 (Materials and Methods
(*Purification of HCII*)) cited in the international search
report disclose methods for purification of heparin

cofactor II (hereinafter referred to as "HCII") using methods such as the division processing of polyethylene glycol (hereinafter referred to as "PEG") or salting-out by means of ammonium sulfate.

However, HCII is obtained in the above-mentioned PEG division processing and the salting-out processing as a sediment. As the applicant emphasises in the specification of this application, since HCII has a higher solubility than a low-molecular factor in a PEG or ammonium sulphate water solution, when HCII is obtained as a sediment, the low-molecular factor naturally contaminates said HCII sediment. None of the cited documents disclose the technical concept of separating the low-molecular factor and the drug containing HCII obtained using the methods disclosed in the cited documents cannot be acknowledged to not materially contain a low-molecular factor.

Therefore, the invention disclosed in Claims 1, 2, 4 to 11 is novel and involves an inventive step.

Moreover, the invention disclosed in Claims 1, 2, 4 to 11 is industrially applicable.